シーブイーパック持続的血液浄化液

第 2 部（モジュール 2）: CTD の概要（サマリー）
2.5 臨床に関する概括評価

ニプロ株式会社

目次

2.5 臨床に関する概括評価（臨床概括評価） 4
2.5.1 製品開発の根拠 4
2.5.1.1 薬理学的分類 4
2.5.1.2 目標適応症の臨床的背景 4
2.5.1.3 臨床試験実施を支持する科学的背景 4
2.5.1.4 臨床開発計画 4
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 5
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 5
2.5.4 有効性の概括評価 5
2.5.5 安全性の概括評価 7
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 9
2.5.6.1 治療の背景 9
2.5.6.2 ベネフィット 9
2.5.6.3 リスク 10
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価 10
2.5.7 参考文献 11

略号及び用語の定義一覧

略号・用語	定義
CHD	Continuous Hemodialysis、持続的血液透析（療法）
CHDF	Continuous Hemodiafiltration、持続的血液濾過透析（療法）
CHF	Continuous Hemofiltration、持続的血液濾過（療法）
FAS	Full Analysis Set，最大の解析対象集団 治験薬を使用し、有効性のデータが存在するすべての症例
PT	Preferred Term，ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J ）における基本語
SPB-KT	サブパック血液ろ過用補充液-Bi（サブパック-Bi）の治験成分記号
QB	Quantity of Blood flow、血液流量
QD	Quantity of Dialysate flow、透析液流量
QS	Quantity of Substitution flow、補充液流量

2.5 臨床に関する概括評価（臨床概括評価）

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 薬理学的分類

シービーパック持続的血液浄化液（以下、WBCRRD）は、持続的血液浄化療法（CBP）施行時に用いる製剤としてニプロ株式会社が創製した新医療用配合剤である。

2.5.1.2 目標適応症の臨床的背景

救急・集中治療領域においては、心臓・循環器系を主とした手術後、敗血症、多臓器不全といった重症患者に対し、腎機能の補助、血液中の病態原因物質除去を目的とした持続的血液浄化療法（CBP）が広く行われている。CBP は主に集中治療室（ICU）で 24 時間以上持続的に行われる血液浄化療法であり、持続的血液濾過（CHF）、持続的血液濾過透析（CHDF）、持続的血液透析（CHD）などが挙げられる。

現在これらの治療には、慢性腎不全患者を対象に間歇的に行う透析療法を前提に処方設計された補充液、例えば当社製剤のサブパック血液ろ過用補充液-Bi（サブパック-Bi）などが使用されている。これら既存の補充液は健常人の標準的な血漿濃度と比較して K 含有濃度が低いため、長時間の CBP に用いた場合、血清 K 濃度の低下など電解質のバランスを十分補正できないことが指摘されていた。そのため医療現場では、補充液バッグへの電解質成分の補充や、別ルートによる輸液などによって追加補正する対応が求められている。これらの操作は重症患者を扱い、煩雑な業務を多くこなさなければならない ICU 等の医療従事者にとって、誤調製や誤投与を招く恐れがあり、特に K 製剤の誤投与は患者に重大な健康被害をもたらす可能性がある。このような理由により、持続的な使用に適した処方の製剤が、医療現場から要望されている。

2.5.1.3 臨床試験実施を支持する科学的背景

非臨床試験において、効力を裏付ける試験として、ミニブタ両腎臓摘出モデルを用いて評価を行った結果、WBCRRD は CBP 施行時の補充液及び透析液として、血清電解質濃度維持効果及び尿毒症性物質除去作用を有することが示された。毒性試験及び溶血性試験の結果、WBCRRD の明らかな安全性上のリスクは認められなかったことに加え、WBCRRD の有効成分は生体内に存在するものであり、人の血液中の濃度に近い処方設計となっていることも、WBCRRD の臨床試験実施を支持するものと判断した。

2.5.1.4 臨床開発計画

WBCRRD に配合される成分はいずれも生体中に存在し、その組成は人の血液中の濃度を大きく逸脱しない範囲で設計されている。2.5.1.2 項に述べた既存の補充液は CBP を適応とした承認はされていないが当該治療に広く用いられ、その過程で適応患者や使用液量、安全性に関する知見が集積されている。WBCRRD と既存の補充液の組成に違いはあるものの、いずれの製剤を用いる場合にも K 製剤や P 製剤等を添加するなどして人の血液中濃度に近くなるように調整しながら治療が行われるため、WBCRRD と既存の補充液の組成の違いがあっても作用機序や治療のゴールは同じである。したがって、WBCRRD においても既存の補充液と同様の適応患者及び使用液量を想定することは妥当であると考えられる。

また、WBCRRD の有効性を検証するための評価基準については、本試験と同様の患者集団を対象とした多施設共同の後ろ向き観察研究（CHANGE 研究）から得られた、現在本邦において標準的に実施されている治療の結果を参照して設定することが可能と判断した。

以上のことから、WBCRRD の臨床開発は、第Ⅰ相試験及び第Ⅱ相試験を実施せず、検証的試験として計画した第Ⅲ相試験のみで製造販売承認申請のための臨床データパッケージを構築することとした。

上記の臨床開発計画については、令和[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施の[redacted]相談、及び令和[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施の[redacted]相談の助言を得て設定した。

本製造販売承認申請における臨床データパッケージを表 2.5- 1 に示す。WBCRRD の承認申請に関わる国内臨床試験は GCP 省令及び関連通知を遵守して実施した。なお、海外での臨床試験は実施していない。

表 2.5- 1　本製造販売承認申請における臨床データパッケージ

相	地域	対象	試験名	試験番号
第Ⅲ相	国内	持続的血液浄化療法（CBP）を必要とする患者	持続的血液浄化療法（CBP）を施行する患者を対象とした WBCRRD 及び SPB-KT の第Ⅲ相臨床評価	P-P3-WBCRRD

2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価

WBCRRD の開発において、生物薬剤学に関する試験は実施していない。

2.5.3　臨床薬理に関する概括評価

WBCRRD の開発において、臨床薬理に関する試験は実施していない。

2.5.4　有効性の概括評価

WBCRRD の有効性は、表 2.5- 1 に示した国内第Ⅲ相臨床試験（P-P3-WBCRRD 試験）の成績に基づき評価した。本試験は、上述した既存の補充液であるサブパック-Bi（治験成分記号：SPB-KT）を実薬対象とした並行群間比較試験として実施した。

CBP を施行する患者を対象として、167 例に WBCRRD が投与され、対照群 167 例に SPB-KT が投与された。被験者の主な選択基準は 20 歳以上の「CBP の実施が必要と判断された患者」で、「①体液過剰、②代謝性アシドーシス、③尿量異常、④尿毒症、⑤電解質異常、⑥薬物中毒、⑦サイトカイン異常、⑧重症急性膵炎、⑨劇症肝炎又は術後肝不全のいずれかに該当する患者」とした。有効性評価の解析対象となった集団の人口統計学的特性において、年齢、CBP 導入に至った原因疾患、合併症等に関し WBCRRD 投与群と SPB-KT 投与群の間に大きな違いはなかった（2.7.3.1.1，表 2.7.3-3）。また、WBCRRD の評価において登録前の血清 K 濃度が 6.5mEq/L を超える患者は組入れられないデザインとした。その理由は、CBP 導入時点で極端な高カリウム状態の患者は、迅速な是正が必要なため CBP 以外の血液浄化療法が選択されるべきと考えられるためであり、そのような血清 K 濃度の明確な定義はないものの、本試験と同様の患者集団を対象とした実臨床での CBP 治療に関する後ろ向き観察研究[1)]における治療開始時の値の 95%範囲を目安に設定した。

治験薬の投与及び観察期間は最長で 168 時間（7 日間）とし、7 日目までに被験者の状態が改善するなど CBP 治療が不要となった場合は、その時点で治験薬の投与及び観察も終了とした。

CBP 施行条件については、治療モード（CHF、CHDF 又は CHD）の割合をなりゆきとし、血液流量（QB）及び治験薬投与量＝補充液流量（QS）+透析液流量（QD）は規定範囲内で被験者ごとの状態に応じて医師の判断で決定された。これらの CBP 施行条件は治験薬の用量に密接に関係し、有効性のアウトカムに大きく影響を及ぼすものであるが、2.7.3.1.1，表 2.7.3-4 に示すとおり、WBCRRD 投与群と SPB-KT 投与群の間に大きな違いは見られなかった。

有効性についての主要評価項目は、CBP 開始後 48～72 時間時点において血清 K 及び血清 Na のいずれも是正又は維持されていることの評価であり、結果は表 2.5- 2 のとおりであった。WBCRRD 投与群の達成割合と SPB-KT 投与群の達成割合の差の 95%信頼区間の下限値は 4.4 %で、あらかじめ設定した非劣性限界値である-14.1%を上回り、WBCRRD が標準的治療で使用されている SPB-KT と同様の有効性を有することが示された。

表 2.5- 2　血清 K 及び血清 Na のいずれも管理目標を達成した被験者の割合と群間の割合の差

	WBCRRD 投与群	SPB-KT 投与群
評価対象症例数	144	142
達成割合 [95% CI]	84.7 % [77.8 %～90.2 %]	70.4 % [62.2 %～77.8 %]
達成割合の差 [95% CI]	14.3 % [4.4 %～24.2 %]	

被験者背景による部分集団を用いた解析を行った結果、SPB-KT 投与群内のいくつかの部分集団（体重が中央値未満の集団、開始前血清 K 濃度 3.6 mEq/L 未満の集団、K 製剤補充なしの集団）で達成割合が低かったことが WBCRRD 投与群との群間差に影響したことが示された。一方、WBCRRD 投与群内で明らかに異なる傾向を示す部分集団はなかった。

主要評価項目の判定が妥当であることを裏付けるために、後ろ向き観察研究 [1] との間にデータの乖離がないか確認した。対照薬 SPB-KT 投与群の達成割合は 70.4 %で後ろ向き観察研究の達成割合 76.8%よりも低く、そのことが主要評価項目の結果に影響したと考えられるものの、WBCRRD 投与群の達成割合は 84.7 %であり、後ろ向き観察研究の結果と比較して高い点推定値を示した。

なお、主要評価項目の評価時点前の早期離脱となった症例については、副次的に 24～48 時間時点のデータを同様に評価した。その結果、WBCRRD 投与群は対象となる 8 例中 5 例、SPB-KT 投与群は 13 例中 11 例の達成割合であった。対象となる症例が少なく統計学的な考察は難しいが、2 群間に明らかな達成割合の差は見られないと考えられる。また、いずれの投与群についても明らかに低い達成割合ではないことから、主要評価時点までの是正が見込めない症例を意図的に早期離脱させたものではないことが示された。

血清電解質、血中 HCO_3^-及び血糖の是正・維持は 2.7.3.3.2.2，表 2.7.3-6 に、推移は表 2.7.3-7 及び図 2.7.3- 1～図 2.7.3-8 に示す通りであった。血清 K 及び血清 IP では WBCRRD 投与群の管理目標達成割合が SPB-KT 投与群の達成割合よりも高かった一方、血清 Cl 及び血中 HCO_3^-では WBCRRD 投与群の達成割合が低い結果となった。血清 Na、血清 Ca（補正 Ca）、血清 Mg 及び血糖については 2 群間に明らかな差は見られなかった。また、推移についてはいずれの血清電解質等においても、WBCRRD 及び SPB-KT を用いた CBP の施行に伴い、データのばらつきが収束する傾向にあったが、以下に述べる血清電解質項目において、2 剤の処方の違いによって異なる推移が見られた。

血清 K 及び及び血清 IP は WBCRRD 投与群がばらつきの範囲も含めて管理目標範囲に収まる形で推移した一方、SPB-KT 投与群はいずれも目標範囲の下限付近で推移しており、

WBCRRD 投与群の管理目標達成割合が SPB-KT 投与群の達成割合よりも高い結果となった。本試験は、被験者の状態に応じて医師の判断で K 製剤及び P 製剤の補充を併用しながら CBP を施行するプロトコルであり、血清濃度評価に影響を与えるこれらの補充状況について評価を行った。治験期間中に 1 回以上 K 製剤を補充した症例の割合は、WBCRRD 投与群で 34.1 %、SPB-KT 投与群で 68.1 %であった。さらに補充のあった症例のみを抽出し、それぞれの CBP 施行時間全体に対する K 製剤添加・補充を行った時間の割合を算出したところ、WBCRRD 投与群は平均値 35.9 %（中央値 25.8 %）、SPB-KT 投与群は平均値 51.3 %（中央値 48.1 %）と、添加・補充を必要とされた期間に差が見られた。P 製剤についても、治験期間中常に補充されていた症例は WBCRRD 投与群で 1.2 %、SPB-KT 投与群で 1.8 %、間欠的に補充されていた症例は WBCRRD 投与群で 12.6 %、SPB-KT 投与群で 33.1 %であり、WBCRRD 投与群における補充の割合が低い状況であった。

血中 HCO_3^-について、WBCRRD 投与群は管理目標範囲下限である 22mEq/L を下回る 20mEq/L 付近のマイルドなアシドーシスの状態で推移しており、23mEq/L 付近で推移していた SPB-KT 投与群と処方の差が反映された結果となった。

血清 Ca（補正 Ca）は両群とも管理目標範囲内に推移していたが、WBCRRD 投与群は平均値及び中央値が 9 mg/dL 付近、SPB-KT 投与群は 10 mg/dL 付近と異なる推移を示した。

尿毒症性物質の除去に関して、開始前の血清 UN 濃度、血清 Cre 濃度及び血清 UA 濃度が健常人の基準値上限を超えていた症例を対象とした評価を行った。いずれの項目においても、WBCRRD 投与群は SPB-KT 投与群と同様な低下率を示した。推移グラフからも、いずれの尿毒症性物質とも 48～72 時間点まで経時的に低下し、以降その濃度で維持されることが示された。過剰な除去についても確認した結果、血清 UN 及び血清 Cre については見られなかった。一方、血清 UA については、約半数の症例で CBP 施行期間中の定期検査で 1 回以上、健常人の基準値下限（2.0 mg/dL が目安[2)]）を下回る値を示すことがあったが、一般的に低尿酸自体は無症状で人体に害はなく、CBP 施行時に尿酸の低下率が高いほど生存率が高いことも報告されている[3)]ことから、血清 UA 濃度の低下が臨床的な問題を引き起こすものではないと考えられる。

WBCRRD は CBP 施行時に使用される補充液及び透析液として開発した製剤であり、その用法・用量は CBP 治療における標準的な方法として確立されているため、P-P3-WBCRRD 試験における用量（=血液浄化量）は国内の学会による臨床研究[4)5)6)]や海外のガイドライン[7)]をもとに「10～25 mL/kg/hr」と設定していた。WBCRRD が投与された症例について主要評価時点である 48～72 時間点までの投与量による部分集団（10～15 mL/kg/hr、15～20 mL/kg/hr、20～25 mL/kg/hr）に分けて評価を行った結果、2.7.3.4、表 2.7.3-11 のとおり、治験薬の投与量と達成割合に明らかな相関は見られず、WBCRRD 投与群のいずれの部分集団も 80 %以上の達成割合を示していた。

2.5.5 安全性の概括評価

WBCRRD の安全性は、表 2.5- 1 に示した国内第Ⅲ相臨床試験（P-P3-WBCRRD 試験）の成績に基づき評価した。

本試験で WBCRRD を投与された 167 例の投与量平均値±SD は 16.6±4.2 mL/kg/hr であり、対照薬 SPB-KT の投与量平均値±SD である 17.0±4.6 mL/kg/h と同様な投与量であった。一方、投与期間の分布は 2.7.4.1.2、表 2.7.4- 1 に示すとおり、WBCRRD 投与群の方が SPB-KT 投与群に比べて投与期間の長い集団の割合が多い傾向が見られた。すなわち、患者に投与された治験薬の暴露量としては、WBCRRD の方が多かった可能性が考えられる。

被験者の人口統計学的な背景は 2.7.4.1.3、表 2.7.4- 2 に示すとおりであり、WBCRRD 投与群と SPB-KT 投与群で大きく異なるものではないが、WBCRRD 投与群は SPB-KT 投与群に比べて、年齢では 65 歳未満の割合が少なく、75 歳以上の割合が多い傾向が見られ、CBP 導入に至った原因疾患では急性腎障害が少ない傾向が見られたものの、他の原因疾患の割合は同様であった。その他の特性および合併症等について、明確な差異は見られなかった。

P-P3-WBCRRD 試験において認められた有害事象及び副作用は、2.7.4.2、表 2.7.4-3 に示した。WBCRRD の臨床評価において、有害事象が発現した症例の割合は、WBCRRD 投与群は 27.5％（46 例/167 例）、SPB-KT 投与群は 32.9％（55 例/167 例）であった。副作用が発現した症例の割合は、WBCRRD 投与群は 1.2 ％（2 例/167 例）、SPB-KT 投与群は 1.8 ％（3 例/167 例）であった。

いずれの投与群も、器官別大分類で「胃腸障害」「心臓障害」「感染症および寄生虫症」に分類される有害事象が多くみられた。2.5.1.2 項で述べたとおり、本試験の対象は、ICU で心臓・循環器系を主とした手術後、敗血症、多臓器不全に対する治療を受ける重症患者であり、上記器官別大分類に含まれている個々の事象を見ると、腸管虚血や敗血症性ショック等、本試験の対象患者の原疾患や合併症背景に由来するものが多くを占め、治験薬との因果関係は否定された。また、個々の有害事象（PT）では WBCRRD 投与群と SPB-KT 投与群に発現率の違いはあったものの、上記器官別大分類で 2 群間に大きな差は見られなった。

有害事象の発現率に群間の違いが見られたのは、器官別大分類で「代謝および栄養障害」において WBCRRD 投与群 5.4 ％（9 例/167 例）、SPB-KT 投与群 3.0 ％（5 例/167 例）であり、「血液およびリンパ系障害」において WBCRRD 投与群 0%、SPB-KT 投与群 3.0 ％（5 例/167 例）、「精神障害」において WBCRRD 投与群は 1.8％（3 例/167 例）、SPB-KT 投与群は 4.8 ％（8 例/167 例）であった。「血液およびリンパ系障害」については、いずれも原疾患や合併症及び CBP 施行によるもの、「精神障害」については、いずれも原疾患や合併症及び ICU 入室に伴う環境変化が原因であり、治験薬との関連はいずれも否定されていた。一方、「代謝及び栄養障害」に含まれる事象は、血液中の電解質濃度に関連するものが多く、WBCRRD 投与群は 1.2％（2 例/167 例）、SPB-KT 投与群は 1.8％（3 例/167 例）で因果関係ありもしくは不明と判断された。WBCRRD 投与群で副作用と判断された 2 例の事象は高カリウム血症 1 件及び高リン血症 1 件であった。高カリウム血症の 1 件は非重篤ではあるが高度の有害事象として報告されており、当該事象によりプロトコル規定を超える投与量（血液浄化量）が必要との医師判断により治験を中止して別治療に移行され、転帰は回復であった。高リン血症の 1 件は、非重篤で軽度の有害事象として報告され、治験薬の投与量変更もなく転帰は回復であった。WBCRRD の K 処方及び P 処方は健常人の基準値範囲内に設定されており、治験薬を使用することで異常が発生するものではないが、高 K あるいは高 P の状態を基準値まで下げることができなかったことで因果関係を判断された可能性が考えられる。

上記以外で副作用と判断された事象は WBCRRD 投与群の高リン血症と同じ症例に対する肺水腫の 1 件であり、“治験薬の成分が原因で肺水腫をきたしうるか不明”との判断であった。非重篤で中等度の有害事象として報告され、転帰は軽快であった。

死亡に至った有害事象は、WBCRRD 投与群に 6.6 %、SPB-KT 投与群に 6.0 %と同程度認められたが、すべて治験薬との因果関係は否定され、死亡に至った副作用は両群とも 0%であった。本試験の対象は ICU で治療を受ける重症患者であることから、転帰としての死亡は一定の割合で発生する。後ろ向きの観察研究[1)]においても、19.2 %の症例で転帰が死亡となっていた。本試験で転帰が死亡となる割合が比較的低かった理由は、登録におけるスクリーニングでリスクの高い患者が除外された可能性が考えられた。

その他の重篤な有害事象においても、WBCRRD 投与群、SPB-KT 投与群ともに、すべての事象で治験薬との因果関係は否定されており、副作用として報告されたものはなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象のうち因果関係が否定されなかったものは、上述した WBCRRD 投与群の高カリウム血症 1 件のみであった。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

現行の標準治療では CBP 施行時に使用する専用の補充液及び透析液は存在せず、慢性腎不全患者を対象に行う間歇的な透析療法を前提として処方された既存の補充液が使用されている。これら既存の補充液は健常人の標準的な血漿濃度と比較して K 含有濃度が低いため、CBP に用いる場合には電解質のバランスを十分補正できず、医療現場において KCl などの K 製剤を補充することで、患者の血清電解質濃度の管理が行われている。これらの操作は、重症患者を扱い、煩雑な業務の多い救急・集中治療の現場で誤調製、誤投与を招く恐れがあり、投与された患者に重大な健康被害をもたらすリスクがある。このような理由から、各配合成分が健常人の血漿濃度に近くなるような処方設計の WBCRRD が開発された。

2.5.6.2 ベネフィット

P-P3WBCRRD 試験の主要評価項目である血清 K 濃度及び血清 Na 濃度の是正・維持について、WBCRRD の SPB-KT に対する非劣性が示された。2 群の差の 95%信頼区間は 4.4 %～24.2 %と正の値に広がっており、WBCRRD の血清 K 及び血清 Na の是正又は維持の効果は SPB-KT と同等以上であると考えられる。さらに、WBCRRD 投与群の達成割合［95%信頼区間］は 84.7 %［77.8 %～90.2 %］であり、標準治療として参照した後ろ向き観察研究[1)]の達成割合である 76.8%と比較しても同等以上の効果を有すると考えられた。SPB-KT 投与群ではいくつかの被験者背景による部分集団で達成割合が低い傾向が見られた一方、WBCRRD 投与群内で明らかに達成割合の異なる部分集団がなかったことが要因であり、WBCRRD は既存の補充液と比較して、患者背景に応じた電解質管理に係る医療従事者の負担を軽減することが期待できる。

K 補充に関する評価結果においても、WBCRRD 投与群で K 製剤が補充された症例の割合、及び補充された症例における補充期間は SPB-KT 投与群よりも低く、WBCRRD は従来の標準的治療と比較して K 補充による調整の必要性を低減し、より容易に血清 K 濃度が管理できることが示された。

血清 IP についても同様であり、WBCRRD 投与群は SPB-KT 投与群と比較して、P 製剤の補充頻度が少なく、そのうえで是正・維持の成績は上回り、本剤の処方意図が反映された結果となった。低 P 血症は他の緊急的な症状と比べて問題視されにくいが、最近は血清 P 管理が臨床アウトカムに与える影響について報告[8)]されることも出てきており、そういった現状に対して、サブパック-Bi には含まれていない P が処方された WBCRRD が有用となる可能性が示された。

血中 HCO_3^-で評価した血液酸塩基平衡については、WBCRRD 投与群は 20mEq/L 付近のマイルドなアシドーシスの状態で推移する結果であったが、酸塩基平衡に関係する pH 及び PCO_2 の値を見ると、pH は上昇や低下どちらの傾向もなく健常人の基準範囲内で推移したこと、PCO_2 はわずかに低下傾向を示しており、血液中の pH を保つために呼吸性の代償が働いた[9)]と考えられるものの、その推移は健常人の基準範囲内であったことから、臨床的に問題はないと考えられた。

また、腎機能の低下により血清 UN 濃度、血清 Cre 濃度及び血清 UA 濃度が健常人の基準値を超えていた症例において、治験薬を用いた CBP 施行によりこれらの尿毒症性物物質の経時的な低下が見られ、WBCRRD は標準的治療に使用される既存の補充液と同様の除去効果を有することが示された。

2.5.6.3 リスク

有害事象が発現した症例の割合は、WBCRRD 投与群は 27.5 %、SPB-KT 投与群は 32.9 %であり、両群とも本試験の対象患者の原疾患や合併症背景に由来するものが多くを占めていた。副作用が発現した症例の割合は、WBCRRD 投与群は 1.2 %、SPB-KT 投与群は 1.8 %であった。有害事象、副作用ともに WBCRRD 投与群と SPB-KT 投与群との間で発現率に大きな差は見られなかった。また、WBCRRD 投与群で副作用として報告された 3 事象の発現率はいずれも 0.6%（1 件）であり、発現頻度の高い副作用は見られなかった。

WBCRRD 投与時の副作用として、高カリウム血症 1 件、高リン血症 1 件及び肺水腫 1 件（高リン血症と肺水腫は同一症例）が報告された。製剤組成や対象患者の状態を考慮すれば、WBCRRD を使用することで異常が発生したものではないが、患者の電解質異常を十分に改善できなかったために、因果関係が否定されなかったと推察される。

重篤な有害事象について、WBCRRD 投与群は 12.0 %で SPB-KT 投与群の 7.2 %よりも高めの発現率であったが、死亡に至った有害事象では、WBCRRD 投与群は 6.6 %、SPB-KT 投与群は 6.0 %と同程度で報告され、後ろ向き観察研究における死亡転帰の割合 [1] よりも低い値であった。死亡、その他の重篤な有害事象として報告された事象の多くは治験薬投与前から有する原疾患や合併症に起因するものであり、副作用として報告された症例は両群とも 0 %であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象についても WBCRRD 投与群と SPB-KT 投与群との発現率に大きな差はなく、特別に注意が必要な事象も見られなかった。

以上、WBCRRD はサブパック-Bi と比較して明らかな安全性の違いは認められず、いずれも忍容性はおおむね良好であることが確認された。また、WBCRRD の投与によって懸念される事象の発現率や重篤度が大きく高まることはなく、新たに留意すべき安全性上の事象はないと考えられた。

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

これまでの標準治療では、間歇的透析療法用の既存の補充液を用い、K 製剤や P 製剤等不足する電解質成分を補充しながら CBP が施行されてきたが、WBCRRD はその煩雑な業務を軽減したうえで、同等の有効性、すなわち血液中の電解質濃度の是正・維持効果、及び尿毒症性物質の除去効果を示すことが確認された。

安全性においても WBCRRD は、これまで標準治療として長年使用されてきたサブパック-Bi と同等の安全性プロファイルを示し、発現した有害事象や副作用について検討した結果から新たに懸念すべきリスクは認められなかった。WBCRRD は人体に含まれる電解質及び糖が健常人の血漿濃度に近い濃度で処方された製剤であることからも、安全性についてのリスクは極めて低いと考えられる。

なお、P-P3-WBCRRD 試験の投与期間は最大で 7 日間であり、それ以上の投与期間における有効性及び安全性は確認されていないが、WBCRRD は当該試験で対照群としたサブパック-Bi と同様の有効性を示し、安全性プロファイルにも大きな違いはなかったこと、サブパ

ック-Bi は既存の補充液として、2 週間を超える長期の CBP 治療にも使用されている[1] ことを踏まえると、WBCRRD についても長期使用が可能であると考えられる。

P-P3-WBCRRD 試験における用量と有効性及び安全性の評価結果を踏まえて、申請する WBCRRD の用法用量案には、持続的血液浄化療法施行時の補充液及び透析液として、通常、成人 10～25 mL/kg/hr の投与速度で投与を行うこと、を設定する。部分集団による評価の結果、設定した用量内で治験薬の投与量と有効性の達成割合に明らかな相関は見られず、いずれも 80 %以上の達成割合を示していたこと、また、各症例への曝露量が用量範囲内で広範に分布していたうえで大きな懸念のある安全性上のリスクは見られなかったことから妥当であると判断した。

以上、P-P3-WBCRRD 試験の結果、WBCRRD は CBP 施行時に使用される補充液及び透析液としての有効性、及び臨床的に許容可能な安全性を示したことから、臨床使用におけるベネフィットはリスクを上回ることが確認できたと考えられる。

2.5.7 参考文献

1) 社内資料「持続的血液浄化療法に関する多機関共同の後ろ向き観察研究　研究報告書　第 1 版」
2) 金井 正光, 他．臨床検査法提要　第 35 版．金原出版．2020
3) Yutaro Inoue, et al. Reduction Rate of Uric Acid in Blood during Continuous Renal Replacement Therapy for Acute Kidney Injury: A Multicenter Retrospective Observational StudyBlood Purif. 2024, 54(2):83–92
4) Toshiaki Arimura, et al. Clinical study of blood purification therapy in critical care in Japan: results from the survey research of the Japan Society for Blood Purification in Critical Care in 2013. J Artif Organs. 2017, 20: 244–51
5) Masanori Abe, et al. Results of the 2018 Japan Society for Blood Purification in Critical Care survey: current status and outcomes. Renal Replacement Therapy 2022, 8(1), [58]
6) Shigehiko Uchino, et al. Validity of Low-Intensity Continuous Renal Replacement Therapy. Critical Care Medicine 2013, 41(11): 2584-91
7) Arif Khwaja. KDIGO Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney Injury. Nephron Clin Pract 2012;120:c179–84
8) Thompson Bastin ML, et al.. Association of Phosphate-Containing versus Phosphate-Free Solutions on Ventilator Days in Patients Requiring Continuous Kidney Replacement Therapy. Clin J Am Soc Nephrol. 2022, 17(5): 634-42.
9) 今井裕一, 他. 酸塩基平衡の新しいアプローチ. 日本内科学会雑誌. 2008, 97(5): 136-9